FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1925

THÈSE

N° 151

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention MÉDECINE)

PAR

Abbas AMER

Né le 25 janvier 1895, à Zawamel (Egypte)

LA RECHERCHE DE LA GLYCURONURIE PAR LA MÉTHODE DE TOLLENS ET SES DIFFICULTÉS TECHNIQUES

Président : M. SICARD, *Professeur*

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1925

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Anatomie médico chirurgicale	CUNÉO.
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale	André BROCA.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	BEZANÇON.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECENE.
Anatomie pathologique	LETULLE.
Histologie	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale	RICHAUD.
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	Léon BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER.
Clinique médicale	GILBERT. CHAUFFARD. ACHARD. WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TESSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET. HARTMANN. LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	De LAPERSONNE.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	BROCA Auguste.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	
ABRAMI . . .	Pathologie médicale.
ALGLAVE . .	Pathologie chirurgicale.
AUBERTIN . .	Pathologie médicale.
BASSET . . .	Pathologie chirurgicale.
BAUDOUIN . .	Pathologie médicale.
BINET	Physiologie.
BLANCHETIÈRE . . .	Chimie biologique.
BRANCA . . .	Histologie.
BRULÉ	Pathologie médicale.
BUSQUET . .	Pharmacologie et matière médicale.
CADENAT . .	Pathologie chirurgicale
CHAMPY . .	Histologie.
CHIRAY . .	Pathologie médicale.
CLERC . . .	
DEBRÉ	Hygiène.
I. de JONG . .	Anatomie pathologique.
DUVOIR . . .	Médecine légale.
ECALLE . . .	Obstétrique.
FIESSINGER	Pathologie médicale.
FOIX	
GARNIER. . .	Pathologie expérimentle.
HARVIER. . .	Pathologie médicale.
HEITZ-BOYER	Urologie.
HOVELACQUE	Anatomie.
OYEUX . . .	Parasitologie.

MM	
LABBÉ(Henri).	Chimie biologique.
LARDENNOIS.	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER. .	Obstétrique.
LEMAITRE .	Oto rhino-laryngologie
LEMIERRE . .	Pathologie médicale.
LEVY-SOLAL.	Obstétrique.
LHERMITTE .	Pathologie mentale.
LIAN.	Pathologie médicale.
MATHIEU . .	Pathologie chirurgicale
METZGER. . .	Obstétrique.
MOCQUOT .	Pathologie chirurgicale.
MONDOR .	
MOURE. . .	
MULON. . . .	Histologie.
PHILIBERT. .	Bactériologie.
RIBIERRE . .	Pathologie médicale.
RICHET Fils .	Physiologie
ROUVIERE . .	Anatomie.
STROHL . . .	Physique médicale.
TANON	Pathologie médicale.
TIFFENEAU .	Pharmacologie et matière médicale.
VAUDESCAL .	Obstétrique.
VERNE	Histologie.
VILLARET . .	Pathologie médicale.
WELTER. . .	Ophtalmologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	
CAMUS. . . .	Physiologie.
GOUGEROT. .	Pathologie médicale.
GUÉNIOT. . .	Obstétrique.

MM	
RETTERER. .	Histologie.
ROUSSY . . .	Anatomie pathologique.

IV — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.	
AUVRAY . .	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU .	
LAIGNEL-LAVASTINE. .	Clinique médicale.
LEREBOULLET . . .	Clinique médicale infantile.
LÉRI	Clinique médicale.
LŒPER. . .	

MM.	
OMBRÉDANNE	Clinique chirurgicale infantile.
PROUST . . .	Clinique chirurgicale.
RATHERY . .	Clinique médicale.
SCHWARTZ. .	Clinique chirurgicale.
TERRIEN . . .	Cliniq. ophtalmologique.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
N...	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A TOUS LES MIENS

A Monsieur le Professeur SICARD

Pour le grand honneur qu'il a bien voulu nous faire en acceptant la présidence de notre thèse.

A Monsieur le Docteur BRULÉ

Professeur agrégé
Médecin des Hôpitaux

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse.

Nous le prions de bien vouloir agréer l'expression de notre gratitude pour la bienveillance qu'il nous a constamment témoignée en dirigeant ce travail.

Nous avons appris à ses côtés la bonne méthode pour conduire une recherche. Nous lui en serons toujours reconnaissant.

A TOUS MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

A Monsieur le Docteur GARBAN

Qui a bien voulu nous accorder son bienveillant appui et nous faire profiter de son expérience éclairée.

Ce travail a été fait en collaboration avec Messieurs Brulé et Garban.

Il a été exécuté dans le service de Monsieur le Professeur Widal, à l'Hôpital Cochin. Qu'il nous permette de lui exprimer toute notre reconnaissance.

Avant Schmiedeberg, on ne connaissait pas l'acide glycuronique. Wiedemann, en 1877, l'a isolé, sans pouvoir le caractériser. Ayant expérimenté sur des chiens auxquels il faisait ingérer du camphre, il a pu isoler, dans leurs urines, une substance acide, précipitable par le sous-acétate de plomb ammoniacal, réduisant l'oxyde de cuivre alcalin, mais ne fermentant pas.

En 1879, Schmiedeberg et Meyer regardent l'acide glycuronique comme un produit d'oxydation du glucose, et c'est également l'opinion de P. Meyer. Il est vraisemblable qu'au sein de l'organisme, le groupe aldéhydique du glucose est rendu stable par sa combinaison avec des substances étrangères, et se trouve préservé de l'oxydation, tandis que la fonction alcool primaire est oxydée en donnant une fonction acide (Fischer et Piloty).

Cette transformation de l'acide glycuronique en xylose s'effectuerait d'ailleurs, par les bactéries : dans une macération de viande en putréfaction, Salkowsky et Neuberg auraient pu ainsi obtenir de la xylosazone. P. Meyer voit dans la présence de l'acide glycuronique dans l'urine, la preuve d'une oxydation incomplète du sucre dans l'organisme. Il en fait une phase prémonitoire du diabète, accompagnant l'oxalurie dont la cause est aussi la destruction incomplète du glucose, qui n'a pu être poussée jusqu'à l'anhydride carbonique.

Lewin et Blumenthal ont prétendu que son élimination correspond à une augmentation de phénol et d'indoxyle, l'acide sulfurique ne suffisant plus à fixer la totalité des produits aromatiques.

Pour caractériser l'acide glycuronique, deux procédés ont été employés : un procédé physique, par le spectroscope, et un procédé chimique. On a eu recours surtout aux procédés chimiques. Nous ne citerons que les principaux.

Tollens et Rorive ont proposé la technique suivante :

« Ils mélangent 5 cc. d'urine avec 5 cc. d'acide chlorhydrique (D = 1, 19) et 1/2 cc. de la solution de naphtorésorcine à 1/100. Ils chauffent à l'ébullition pendant 1 minute. Ils laissent reposer pendant 4 minutes, refroidissent rapidement, puis ajoutent 100 cc. d'éther sulfurique. En présence d'acide glycuronique, la couche d'éther se colore en violet et présente au spectroscope une bande située sur la ligne D ».

Mandel et Neuberg ont prétendu que la réaction n'est pas absolument caractéristique de l'acide glycuronique.

P. Meyer a signalé la présence possible de l'acide glycuronique dans les urines normales.

Bernier a repris la question et, dans sa très intéressante thèse, il a fait la critique de la méthode et y a apporté des modifications. Nous ne pouvons faire mieux que de citer le passage concernant cette réaction :

« Reprenant ces expériences, j'ai, dans les mêmes conditions, obtenu une solution éthérée colorée en rouge violacé, à vive fluorescence, présentant la raie caractéristique, avec une raie un peu à gauche. Une

urine hydrolysée m'a donné sensiblement le même résultat.

« Il n'en existe pas moins dans cette manière d'opérer, une cause d'erreur que semble avoir négligée Tollens, et qui est cependant de nature à fausser très sensiblement les résultats.

« Si, reprenant la même urine qui m'a servi à faire la réaction de Tollens, je la traite sans hydrolyse par volume égal d'acide chlorhydrique, et que j'agite ensuite avec l'éther, la solution éthérée se colore en bleu, grâce à l'indigotine qu'elle a dissoute et présente une raie voisine de celle observée précédemment. J'ai d'ailleurs opéré la même réaction à chaud, dans le but de transformer l'indigotine en indirubine ; l'éther se colore cette fois en rouge foncé et donne toujours la même raie spectroscopique. Le résultat est identique en employant le chloroforme au lieu de l'éther.

« Il est donc de toute nécessité de l'éliminer si l'on veut utiliser la réaction de Tollens ».

Bernier s'était donc rendu compte de la nécessité de déféquer l'urine pour éliminer l'indoxyle, avant d'exécuter la réaction.

Nous insistons sur ce fait, parce que la présence de ce corps et d'autres du même groupe fausse complètement les résultats de la réaction. C'est un point d'une importance capitale sur lequel nous reviendrons au cours de ce travail.

Pour éliminer l'indol, Bernier introduit la technique suivante :

A 10 cc. de l'urine à examiner, ajouter 5 cc. d'une

solution d'acétate mercurique saturée à froid. Filtrer. Verser dans un tube à essai 5 cc. du filtrat et 5 cc. d'acide chlorhydrique pur. Ajoutez 1/2 cc. de la solution de naphtorésorcine à 1 %. Mettre au bain-marie bouillant pendant 15 minutes. Refroidir sous un courant d'eau, ajouter 10 cc. d'éther et agiter. La coloration violette apparaît s'il n'y a pas d'acide glycuronique.

Nous retenons de ce travail deux faits d'une très grande importance :

D'une part Bernier a attiré l'attention sur les effets nuisibles de l'indoxyle, dont la présence dans l'urine gênerait la réaction. D'autre part il a modifié la technique initiale de Tollens.

M. le Professeur Roger, de son côté, a consacré plusieurs travaux à l'étude de l'acide glycuronique. Physiologiste et médecin, il a traité le problème sous tous ses aspects. Il considère que l'acide glycuronique ne se forme pas par l'oxydation directe du glycose. Pour lui, il y a d'abord formation d'un glycoside par la copulation de certains corps avec le glucose. Cette combinaison bloquerait la fonction aldéhydique (C H O) et, si une oxydation intervient, elle porterait sur le chaînon alcoolique. C'est ainsi que se formerait l'acide glycuronique conjugué.

Estimant que la réaction de Tollens modifiée par Bernier et Grimbert, n'était pas suffisamment sensible, Roger propose la défécation par le sous-acétate de plomb et réalise ainsi une nouvelle technique :

« Dans le tube d'un centrifugeur, on verse 5 cc. de

l'urine à examiner. On ajoute 0 cc, 2 d'ammoniaque, puis 2 cc. de la solution commerciale de sous-acétate de plomb (extrait de Saturne). Il se fait un abondant précipité qui renferme la totalité de l'acide glycuronique. On complète le tube avec de l'eau distillée contenant 1 % d'ammoniaque. On centrifuge, on décante et on lave à deux reprises avec l'eau ammoniacale, en centrifugeant chaque fois. Les sels de plomb étant très lourds, la centrifugation se fait rapidement. Le précipité ainsi purifié, est dilué dans 5 cc. d'eau distillée, et la bouillie blanche qu'on obtient, est versée dans un tube à expérience. On ajoute 1/2 cc. de la solution alcoolique de naphto-résorcine à 1 %. Pour entraîner le dépôt qui reste sur les parois du tube centrifugeur, on y verse 5 cc. d'acide chlorhydrique pur. On reverse dans le tube à expérience et on porte celui-ci dans le bain-marie à eau bouillante. Au bout d'un quart d'heure, on reprend le tube, on le refroidit sous un courant d'eau et on agite avec 10 cc. d'éther ».

Dans le même article, M. Roger signale l'influence de certaines substances, et notamment du glucose, sur la réaction.

Au cours des premiers travaux, on a envisagé l'acide glycuronique aux points de vue chimique et physiologique. L'aspect clinique de la question n'a été abordé que dans ces dernières années. Nombre de savants ont été séduits par cette nouvelle méthode de recherche, et ont cru y voir un moyen précieux d'exploration de la cellule hépatique. La glycuronurie était alors recherchée dans différents états morbides, qui s'accompagnent

habituellement d'un retentissement sur la glande hépatique. Des conclusions pronostiques et diagnostiques importantes ont été les résultats de ces recherches. Passons les en revue, brièvement :

Roger attribue à l'acide glycuronique la propriété de neutraliser le pouvoir toxique d'un grand nombre de substances. Il écrit :

« La partie active du corps toxique, en s'unissant avec le glucose ou son dérivé, perd une grande partie de son pouvoir agressif ».

Pour lui, également, l'acide glycuronique renseignerait sur le fonctionnement du foie et sa richesse en glycogène :

« Mais déjà les observations faites sur l'homme et les résultats obtenus en clinique, démontrent que les variations de la glycuronurie renseignent assez exactement sur le fonctionnement du foie et sur sa richesse en glycogène. Quand la réserve glycogénique baisse, la glycuronurie diminue. C'est ce qu'on constate chez les individus soumis au jeûne ».

En outre, avec son élève Chiray, il a cherché les variations de la glycuronurie dans la cirrhose et le diabète. Dans la cirrhose, la glycuronurie serait nulle à la période ascitique. Un ou deux jours après les ponctions, elle pourrait apparaître passagèrement, pour redevenir normale dans les cirrhoses cliniquement guéries.

Dans le diabète, les urines ne contiendraient pas d'acide glycuronique.

Les mêmes auteurs ont recherché la glycuronurie dans l'ictère par rétention. Ils ont constaté qu'elle y se-

rait plus marquée qu'à l'état normal. Après ligature du cholédoque, chez le chien, ils ont observé les mêmes résultats. Ils concluent :

« Chez l'animal comme chez l'homme, l'obstruction du canal cholédoque augmente l'excrétion de l'acide glycuronique. La glycuronurie est exagérée dans l'ictère par rétention. Ce résultat est en rapport avec l'augmentation des putréfactions intestinales ; quand, à la fin des ictères par rétention, la réserve glycogénique est épuisée, l'acide glycuronique cesse d'être excrété. C'est l'indice d'une mort prochaine ».

Dans le cancer, Roger a remarqué l'absence de l'acide glycuronique pour la grande majorité des cas. Sur 46 cancéreux, trois seulement présentaient une réaction absolument normale. L'un d'eux était atteint d'un cancer du cuir chevelu, sans troubles généraux. Les deux autres avaient été opérés et ne présentaient pas de récidives. Chez six autres, la réaction n'était pas tout à fait normale, mais satisfaisante. Il en a tiré cette conclusion que :

« Les affections cancéreuses provoquent assez rapidement une insuffisance plus ou moins marquée de la glande hépatique. Elle fournit un important élément de pronostic ».

A leur tour, Chiray et Texier ont étudié la réaction glycuronique dans l'ictère catarrhal et la pneumonie. Au cours de cette dernière affection, la glycuronurie passerait par trois phases intimement liées à l'évolution de la maladie :

1° Hyperglycuronurie contemporaine de la période d'état de la pneumonie ;

2° Hypoglycuronurie au moment de la crise ;

3° La glycuronurie redevient normale à la période post-critique.

Ils expliquent ces faits par une hyperactivité du foie au début de la maladie. La glande hépatique, pour lutter contre l'intoxication met toute son activité en œuvre et produit beaucoup d'acide glycuronique ; épuisé par le travail qui lui a été imposé, le foie se repose. Puis, peu à peu, il reprend son fonctionnement normal.

Dans l'ictère catarrhal, ils ont constaté, au début, une hyperglycuronurie intense, qui diminue par la suite.

Clogne et Fiessinger ont étudié la chronologie de l'élimination glycuronique. Ils ont observé une grosse décharge glycuronique avec un régime riche en viande. Au contraire, un régime lacté ou végétarien produirait un abaissement du taux de l'acide glycuronique. Après 48 heures de jeûne, il y aurait absence complète de cet acide. Le matin, à jeun, le résultat serait différent, suivant que le malade a uriné ou non pendant la nuit.

Dans le premier cas, les urines ne contiendraient pas d'acide glycuronique. Dans le second, on en trouverait de façon constante.

Chez les individus normaux, les mêmes auteurs, poursuivant leurs recherches, ont constaté l'apparition fréquente d'acide glycuronique dès la deuxième heure qui suit le repas. Le maximum de l'élimination est at-

teint au voisinage de la troisième heure et, enfin, souvent disparaît au delà de la quatrième.

Que se passe-t-il chez les sujets pathologiques ? Dans l'insuffisance hépatique (ictère grave, gangrène gazeuse avec subictère, dysenterie bacillaire avec syndrome cholériforme) il y aurait absence de l'élimination de l'acide glycuronique, même quatre heures après le repas.

Dans les cas de gangrène, où Clogne et Fiessinger ont trouvé de la glycuronurie, avec ou sans camphre, l'évolution ultérieure s'est faite vers la guérison. Ils en tirent une valeur pronostique.

Ils ont aussi remarqué une élimination plus massive chez les malades en période de réaction hépatique (crise biliaire de la dysenterie, abcès amibien du foie en voie de guérison), ainsi que le retour de l'acide glycuronique dans le cas d'amélioration de certains ictères infectieux. Fiessinger termine :

« On voit que la recherche de l'acide glycuronique a une grande importance pour apprécier le fonctionnement hépatique. Mais la méthode, étant particulièrement sensible, dépiste, dans certains cas d'ictères infectieux, des insuffisances hépatiques toujours en quelque sorte limitées, et ne permet pas d'affirmer une insuffisance totale ».

C'est dans la thèse de Jean que nous trouvons des renseignements sur les variations de la glycuronurie au cours de la grossesse :

1° La glycuronurie est normale dans toutes les grossesses absolument normales ;

2° Elle est diminuée dans les grossesses s'accompagnant d'albuminurie avec ou sans œdèmes ;

3° Elle l'est encore davantage dans celles qui s'accompagnent de symptômes hépatiques.

Il a observé aussi de la glycosurie chez quelques femmes enceintes. Cette glycosurie n'aurait pas eu d'influence sur la réaction glycuronique, ce qui n'est pourtant pas le cas dans le diabète.

A la suite de ces constatations, Jean conclut :

« La recherche de l'acide glycuronique doit toujours être faite chez la femme enceinte, pour déterminer l'état fonctionnel du foie. Elle fournit des indications précieuses pour le pronostic et permet de prévoir et, parfois, d'éviter les accidents gravido-hépatiques ».

La recherche de l'acide glycuronique chez les enfants atrophiques a été faite par Barbier. Elle fournirait, d'après lui, des indications précieuses sur le foie et surtout sur la fonction glycogénique. La réaction est faible ou nulle pendant les périodes de troubles nutritifs. Elle redevient normale quand les troubles s'amendent, et que le poids augmente. Si l'administration du camphre ne ramène pas la réaction à la normale, on ne doit s'attendre à aucune amélioration. Quand, au contraire, elle redevient positive à la suite du camphre, l'amélioration se produit rapidement.

Fainsilber recherche la glycuronurie chez les tuberculeux, et attribue à cette épreuve une valeur pronostique. La réaction resterait positive tant que le foie n'est pas irrémédiablement insuffisant.

Gautier, de Genève, a fait sur la glycuronurie un

travail important, qui confirme les travaux de M. Roger. Cette épreuve lui a fourni un élément de pronostic dans le foie cardiaque. Il a cherché l'acide glycuronique au cours de l'épreuve de la glycosurie provoquée. La quantité d'acide glycuronique n'a pas varié, que l'épreuve soit positive ou négative. Cependant, Gautier n'est pas d'accord avec M. Roger sur la valeur pronostique de la glycuronurie dans le cancer. Car il a obtenu des résultats positifs dans des cancers à la période ultime.

Enfin il résume son opinion sur la question, en terminant :

« La valeur pronostique de la réaction est un des points les plus intéressants, car les autres épreuves employées jusqu'ici, pour explorer le fonctionnement du foie, ne permettent pas de porter un pronostic certain ».

Il nous reste à dire quelques mots sur la glycuronurie provoquée.

Stejskal et Grünwald, s'appuyant sur les travaux d'Embden, ont préconisé l'emploi de la glycuronurie provoquée comme méthode d'exploration de la fonction hépatique. Ils ont donné 2 grammes de camphre sous forme d'huile camphrée à 20 %.

M. Roger et son école ont repris la question et ont modifié la technique. Il ressort de leurs travaux que l'épreuve de la glycuronurie provoquée reste négative chez les hépatiques.

Chiray et Caille ont beaucoup contribué à l'étude de ce sujet.

Caille énumère les substances glycoformatrices, dont

la principale est, à son avis, le camphre. Après avoir comparé les différentes voies d'introduction de cette substance, il s'est arrêté à la voie gastrique, comme étant la meilleure. Il donne un gramme de camphre en capsules gélatinisées. A défaut de cette voie, on peut utiliser la voie intestinale, sous forme de lavements. La voie sous-cutanée a été aussi employée.

L'auteur envisage ensuite le dosage de l'acide glycuronique. Nous discuterons plus loin les méthodes qu'il a employées à cet effet.

Disons seulement, dès à présent, que l'intérêt principal de cette thèse réside, à notre avis, dans les résultats obtenus par l'épreuve de la glycuronurie provoquée.

Chez les individus normaux, après administration de camphre, la courbe de l'élimination de l'acide glycuronique varierait un peu suivant la voie d'introduction du camphre. Mais quelle que soit la voie employée, on voit toujours la quantité de l'acide glycuronique s'élever de 30 milligrammes (chiffre normal) à 80 milligrammes, dans les heures qui suivent l'absorption (vers la 3e heure). L'élimination se maintient à ce chiffre plus ou moins longtemps, suivant la voie d'introduction, et revient à son chiffre normal.

F. Schmid a publié un travail très intéressant sur la glycuronurie provoquée. Après un historique détaillé de la question de l'acide glycuronique, il rend compte de ses expériences personnelles. De préférence au camphre, il a choisi le menthol, car il voit dans l'emploi du camphre 3 inconvénients :

1° La difficulté de son administration et l'intolérance

qu'il provoque. L'auteur ne connaissant pas les travaux de M. Roger, le donnait d'après les indications de Stejskal et Grünwald.

2° « La combinaison du camphre à l'acide glycuronique n'est pas une réaction simple, mais doit être précédée d'une oxydation en camphrol. Or, comme nous ignorons le lieu où se fait cette oxydation et les conditions qui la règlent, la formation de l'acide camphoglycuronique comporte un élément d'incertitude qui interdit des conclusions précises sur le mécanisme du processus ».

3° La difficulté du dosage de l'acide camphoglycuronique : Le procédé colorimétrique est « trop approximatif ». Le procédé polarimétrique est « imprécis, en raison du faible pouvoir rotatoire de cet acide ».

Par l'emploi du menthol, on éviterait ces inconvénients.

Après avoir fait l'épreuve de la glycuronurie provoquée par le menthol dans de multiples affections (Ictère catarrhal. Ictère grave. Cirrhoses. Tabès. Tuberculose. Cachexies. Grossesse) ; il a observé qu'elle était constamment suivie d'une forte élimination d'acide glycuronique. La glycuronurie n'a jamais présenté la moindre différence quantitative entre les sujets sains et les sujets atteints d'affections hépatiques. Tout au plus, Schmid a-t-il pu constater, parfois, un léger retard de l'élimination. Dans un cas mortel d'ictère grave, il a observé la persistance de l'acide glycuronique, jusqu'au moment où la sécrétion rénale s'arrêta complètement. Comme conclusion, il écrit :

« En résumé, nous pensons que l'épreuve de la glycuronurie provoquée n'est pas susceptible de nous renseigner sur la fonction du foie ».

Il émet en cela une opinion tout à fait contraire à celle de M. Roger, qui, après avoir obtenu, par l'épreuve de la glycuronurie provoquée avec le camphre, des résultats négatifs dans les cirrhoses, avait formulé un pronostic fatal à brève échéance.

CRITIQUE DES MÉTHODES EMPLOYÉES JUSQU'ICI POUR CARACTÉRISER L'ACIDE GLYCURONIQUE

Une bonne méthode de laboratoire doit remplir deux conditions. Elle doit être sensible et spécifique. Elle doit être capable, en outre, de donner de bons résultats si on l'applique dans les conditions naturelles de l'expérimentation clinique. Il ne suffit pas qu'un procédé puisse déceler une substance dans une solution pure, préparée artificiellement, il faut encore qu'il puisse la mettre en évidence dans les milieux naturels que constituent les différentes humeurs de l'organisme.

Or, si les techniques de Roger et de Bernier permettent constamment de caractériser l'acide glycuronique dans une solution pure, elles sont souvent incapables de le caractériser dans l'urine, ce qui leur enlève beaucoup de leur valeur.

L'insuffisance de ces méthodes ressort nettement des recherches auxquelles M. Brulé a bien voulu nous associer. Ce point fera l'objet des pages qui vont suivre.

Nous avons commencé notre travail sur la glycuronurie en pratiquant la réaction sur plus de 250 malades différents. Parmi ces malades, une centaine étaient atteints d'affections hépatiques dont 50 cirrhoses et 20 ictères.

Sur les 150 sujets atteints d'affections diverses : pulmonaires, cardiaques, gastro-intestinales, rénales, infectieuses, nerveuses, etc., la réaction s'est montrée, en général, positive. Nous avons cependant obtenu un certain nombre de réactions négatives, sans que le foie ait pu être mis en cause.

Les 20 ictériques ont donné 6 résultats négatifs. Et, dans quelques cas, la réaction variait d'un jour à l'autre.

Enfin, dans beaucoup de cas, les résultats ont été en désaccord complet avec la clinique :

Tandis que la réaction est positive dans des ictères graves qui succombent quelques heures après l'examen de leurs urines, elle reste négative chez des sujets ne présentant qu'une légère atteinte de leur foie.

Beaucoup de résultats discordants ont été obtenus aussi parmi les cirrhoses. La présence de l'ascite et un état général précaire ne sont pas toujours accompagnés d'une réaction négative. Sur nos 50 cirrhoses, 26 ont donné des réactions normales. Pour les autres, la réaction a été négative et parmi ces dernières, ce n'étaient pas toujours les cirrhoses les plus graves qui donnaient les plus mauvaises réactions.

Nous donnons ci-après le détail de ces observations :

TABLEAU I

DATE	N°	DIAGNOSTIC	RÉSULTAT
23-7-24	1	*Dieulafoy 26.* — Cirrhose cliniquement maligne avec subictère et fièvre. Ascite ponctionnée 21-7-24.	Violet
23-7-24	2	*Brissac 17.* — Cirrhose hypertrophique W +. Ponctionnée 2-7-24.	Violet
24-7-24	3	*Dieulafoy 11.* — Cardiaque éthylique Gros foie Ascite.	Violet léger
24-7-24	4	*Delpeuch 3.* — Cirrhose. Ascite Gros foie. Rate peu augmentée. Pigmentation brunâtre de la peau. Insuffisance mitrale avec signes de défaillance cardiaque.	Violet
25-7-24	5	*Lancereaux 3.* — Cirrhose atrophique éthylique.	Jaune
25-7-24	6	*Sirdey 18.* — Cirrhose cardiaque hypertrophique chez un myocarditique sans signes de Σ ni éthylisme.	Violet
25-7-24	7	*Lancereaux 8.* — Cirrhose atrophique chez un syphylitique non éthylique. Début aigu accompagné d'épanchement pleural	Violet
28-7-24	8	*Viel 15.* — Cirrhose éthylique avec subictère et fièvre.	Rose
28-7-24	9	*Brissac 5.* — Cirrhose éthylique avec ascite et tuberculose pulmonaire.	Violet pâle
	10	*Brissac 17.* — Même malade que le n° 2	Jaune
7-8-24	11	*Brouardel 11.* — Cirrhose de Hanot.	Jaune
7-8-24	12	*Brouardel 9* — Cirrhose avec ascite.	Violet
13-8-24	13	*Lancereaux 24.* — Cirrhose avec ascite	Violet
13-8-24	14	*Sirdey 4.* — Cirrhose avec ascite.	Violet
7-10-24	15	*Brouardel 1.* — Cirrhose hypertrophique avec ascite et ictère	Violet
22-8-24	16	*Brouardel 9.* — Même malade que n° 12.	Jaune

DATE	N°	DIAGNOSTIC	RÉSULTAT
22-8-24	17	*Brouardel 11.* — Même malade que n° 11.	Jaune
27-11-24	18	*Brouardel 6* bis — Cirrhose avec ascite.	Violet
27-11-24	19	*Josias 3* — Cirrhose	Violet
27-11-24	20	*Dreyfus-Brissac 5.* — Cirrhose avec ictère.	Violet
28-11-24	21	Même malade que n° 20.	Jaune
2-12-24	22	*Dieulafoy 21.* — Cirrhose.	Violet
28-11-24	23	*Mr R.* (consultation). — Cirrhose hypertrophique avec ictère.	Violet
5-12-24	24	*Mr R.* (consultation). — Même malade que n° 23.	Jaune
5-12-24	25	*Lancereaux 16.* — Cirrhose.	Violet
9-12-24	26	*Viel 7.* — Cirrhose avec ictère.	Rouge porto
9-12-23	27	*Lancereaux 25.* — Cirrhose avec ascite.	Jaune
10-12-24	28	*Delpeuch 5.* — Cirrhose de Laennec	Jaune
10-12-24	29	*Lancereaux 14* — Cirrhose.	Jaune
10-12-24	30	*Brissac 5.* — Cirrhose. Même malade que n° 20.	Violet
20-12-24	31	*Dieulafoy 2.* — Glycémie 4 gr Glycosurie indosable Cirrhose pigmentaire.	Violet
26-12-24	32	*Delpeuch 5.* — Même malade que n° 28.	Violet
26-12-24	33	*Mr R.* (consultation). — Même malade que n°s 23 et 24.	Violet
29-12-24	34	*Brouardel 4.* — Cirrhose.	Jaune
30-12-24	35	*Lancereaux 4.* — Gros foie douloureux. Cirrhose ?	Rouge
30-12-24	36	*Lancereaux 31.* — Cirrhose avec gros foie.	Violet
2-1-25	37	*Delpeuch 4.* — Cirrhose avec ictère.	Jaune

DATE	N°	DIAGNOSTIC	RÉSULTAT
12-1-25	38	*Sirdey 12.* — Cirrhose de Laennec.	Violet
20-1-25	39	Cirrhose. Mort le même jour, ictère grave.	Violet
27-1-25	40	*Brouardel 1* bis. — Cirrhose hypertrophique avec ascite.	Jaune
27-1-25	41	*Delpeuch 5.* — Cirrhose.	Rouge brun
29-1-25	42	*Sirdey 4.* — Cirrhose ponctionnée.	Jaune
31-1-25	43	*Delpeuch 1.* — Cirrhose.	Jaune
5-2-25	44	*Dieulafoy 4.* — Cirrhose atrophique avec ascite.	Jaune
26-2-25	45	*Delpeuch 3.* — Cirrhose avec ascite.	Rouge brun
26-2-25	46	*Delpeuch 6.* — Cirrhose avec ascite.	Violet pâle
26-2-25	47	*Lancereaux 20.* — Cirrhose avec ascite	Jaune
26-2-25	48	*Dieulafoy 4.* — Même malade que n° 44	Violet rouge
28-2-25	49	*Brissac 22.* — Cirrhose.	Jaune

Ces réactions sont faites par la technique de Bernier

Nous avons observé, de plus, que chez un même malade, la réaction variait d'un jour à l'autre. On en trouvera la preuve dans le tableau ci-dessous, emprunté au tableau précédent :

TABLEAU N° 2

DÉSIGNATION du malade dans le Tableau n° 1	N° des Observations dans le Tableau N° 1	1er EXAMEN		2e EXAMEN		3e EXAMEN	
		Date	Résultat	Date	Résultat	Date	Résultat
1° *Dieulafoy 4.*.	44 et 48	5-2-25	—	27-2-24	+		
2° *Brouardel 9.*.	12 et 16	7-8-24	+	22-8-24	—		
3° *Brissac 17*....	2 et 10	23-7-24	+	28-7-24	—		
4° *Brissac 5*	20,21 et 30	27-11-24	+	28-11-24	—	10-12-24	+
5° *Delpeuch 5* ..	28 et 32	10-12-24	—	26-12-24	+		
6° *Mr R.*	23,24 et 33	28-11-24	+	5-12-24	—	26-12-24	+

Mais ce qui est encore plus déconcertant, c'est la constatation d'une réaction négative chez les sujets absolument indemnes de toute tare hépatique :

C'est ainsi que pendant un mois, presque chaque jour, la réaction pratiquée sur les urines de Mr B. s'est montrée constamment négative. Si ce fait devait donner lieu à un pronostic, celui-ci serait d'une extrême gravité. Or, Mr B. est en parfaite santé. Le foie est normal, les urines ne contiennent ni urobiline, ni sels biliaires, ni bilirubine, mais, par contre, de fortes quantités d'indol et de scatol.

Nous avons fait les mêmes constatations chez d'autres personnes également normales Mme G., Mr A., Mr G. : Absence d'acide glycuronique recherché par les méthodes de Bernier et de Roger et présence de scatol et d'indol.

Devant ces résultats, manifestement en désaccord avec la clinique, nous nous sommes demandé si les techniques employées pour ces recherches n'étaient pas insuffisantes.

Pour éclairer ce point, nous avons eu recours à une technique introduite par M. Brulé et ses collaborateurs Destrées et Van Dooren. Nous reproduisons un extrait de la communication qu'ils ont faite à ce sujet, à la Société Médicale des Hôpitaux.

« Dans la recherche de l'acide glycuronique, par le procédé de Bernier, ou par celui de Roger, après avoir déféqué l'urine, on l'acidifie, on l'additionne de naphtorésorcine et on laisse 15 minutes au bain-marie à l'ébullition. Le contact avec la naphto-résorcine se prolonge

donc pendant un quart d'heure et nous semble ainsi trop long. Pour notre part, nous laissons d'abord l'hydrolyse en milieu acide se faire 12 minutes, à l'ébullition ; nous ajoutons alors seulement la solution de naphto-résorcine, et remettons encore 3 minutes à l'ébullition. La durée totale de l'ébullition reste donc de 15 minutes, comme dans les procédés antérieurs, mais le contact avec la naphto-résorcine n'est plus que de 3 minutes, ce temps nous paraissant optimum pour la plupart des urines.

Voici exactement comment nous avons modifié la technique de Bernier :

A 5 cc. d'urine, ajouter 2 cc. 5 d'une solution saturée à froid d'acétate mercurique. Prendre 5 cc. de filtrat ; ajouter 5 cc. d'acide chlorhydrique pur ; mettre au bain-marie à 100° pendant 12 minutes.

A ce moment, ajouter 0 cc. 25 de la solution alcoolique de naphto-résorcine à 1 % et remettre au bain-marie pendant 3 minutes. Refroidir rapidement et ajouter 10 cc. d'éther sulfurique. Agiter longuement et attendre 15 minutes avant d'apprécier la coloration.

En employant le procédé de défécation de Roger, au lieu de celui de Bernier, on obtient les mêmes résultats.

Nous avons alors procédé de la façon suivante, en expérimentant sur des urines qui avaient donné des réactions négatives avec les techniques habituelles :

Après défécation de l'urine par le procédé de Bernier, on prend 3 tubes à essai et dans chacun on verse

5 cc. du filtrat auquel on ajoute 5 cc. d'acide chlorhydrique pur.

Le 1er tube est traité selon la technique de MM. Brulé, Destrées et Van Dooren, le 2e selon le procédé initial de Bernier. Le 3e tube est traité de la même manière que le deuxième ; cependant, au bout de 15 minutes de chauffage, il est retiré du bain-marie et on y réajoute une nouvelle dose de la solution de naphto-résorcine, (la naphto-résorcine que nous avons employée nous a été fournie par la maison Laroche). Il est remis de nouveau au bain-marie pendant 3 à 5 minutes. A ce moment, on le retire, on le refroidit et on ajoute l'éther.

Si le 2e tube (technique habituelle) est décoloré, le 1er et le 3e présentent la coloration violette caractéristique de l'acide glycuronique.

En employant la technique de Roger au lieu de celle de Bernier, les mêmes résultats sont observés. (Voir un tableau de ces expériences, page 33).

Poursuivant nos expériences, nous avons remarqué que le chauffage prolongé d'une solution de mentholglycuronate d'ammonium, en contact avec la naphto-résorcine, n'empêche pas l'apparition de la teinte violette. (Le mentholglycuronate nous a été fourni par la maison Laroche). Nous avons poussé ce chauffage pendant plus d'une heure ; la teinte violette a toujours persisté et avec la même intensité.

Il est évident que la teinte violette dans le tube 1 dénote la présence de l'acide glycuronique dans l'urine examinée. La disparition de cette teinte dans le 2e tube démontre qu'il y a eu destruction ou de l'acide glycu-

TABLEAU N° III

N°	DIAGNOSTIC	TECHNIQUE DE BERNIER			TECHNIQUE DE ROGER		
		* 1	2	3	1	2	3
1	*Delpeuch 5.* — Cirrhose.....	Violet	Rouge brun	Violet	Violet	Rouge brun	Violet
2	*Sirdey 4.* — Cirrhose ponctionnée, mauvais état général.....	Violet	Jaune	Violet		Rouge brun	Violet rouge
3	*Brouardel 1* bis. — Cirrhose avec ascite.....	Violet	Jaune	Violet	Violet plus foncé que 1 de Bernier	Rouge	
4	*Delpeuch 4.* — Cirrhose.....	Violet	Décoloré	Rouge brun		Rouge brun	Violet rouge
5	*Delpeuch 1.* — Cirrhose avec ascite	Violet	Décoloré	Violet	Violet franc plus pâle que 1 de Bernier	Jaune rosé	Violet franc plus pâle que Bernier
6	*Josias 4.* — Cancer de l'estomac, état cachectique.....	Violet					
7	*Dieulafoy 4.* — Cirrhose avec ascite.....				Décoloré	Rouge	Rouge violacé
8	Même Malade que n° 7, examen ultérieur... ..				Violet franc	Violet rouge	
9	*Mr B.* — Normal.....	Violet	Décoloré	Violet	Rose	Jaune	Violet rouge
10	*Brouardel 9.* — Cirrhose.....	Violet	Décoloré				
11	*Delpeuch 1* bis. — Cirrhose avec ascite	Violet	Jaune		Violet	Rouge	
12	*Delpeuch 6.* — Cirrhose avec ascite.....	Violet pâle	Violet très pâle		Violet pâle	Décoloré	
13	*Lancereaux 20.* — Cirrhose avec ascite.....	Violet pâle	Jaune		Violet pâle	Décoloré	
14	*Delpeuch 22.* — Thyphoïde.....	Violet pâle	Violet franc		Violet pâle	Décoloré	
15	*Lancereaux 2.* — Ictère par rétention.....	Violet foncé	Décoloré		Violet évêque	Décoloré	

* Ces chiffres indiquent les numéros des tubes.

Tube 1. — Urines + H Cl. Chauffer 15 minutes au bain-marie. Retirer et ajouter la naphto-résorcine. Rechauffer encore 5 minutes, puis traiter comme à l'ordinaire.

Tube 2. — Urines + H Cl + naphto-résorcine. Chauffer 15 minutes.

Tube 3. — Urines + H Cl + naphto-résorcine. Chauffer 15 minutes. Retirer du bain-marie. Rajouter une nouvelle dose de naphto-résorcine. Rechauffer 5 minutes, traiter comme à l'ordinaire.

ronique ou de la naphto-résorcine. Or, la réapparition du violet dans le 3e tube est une preuve indiscutable de la destruction de la naphto-résorcine au cours du chauffage prolongé. A quoi attribuer cette destruction ?

Etant donné qu'elle ne se produit que dans les urines, jamais dans les solutions aqueuses d'acide glycuronique, on est en droit d'affirmer qu'elle est due à la présence, dans les urines, d'une ou plusieurs substances.

Quelles sont ces substances ?

Notre attention a été attirée sur la présence d'indol et de scatol dans les urines des malades présentant une réaction négative par les procédés ordinaires.

Déjà Bernier avait eu l'occasion de constater que la présence de l'indol était une cause d'erreurs. C'est pour cette raison que, le premier, il avait vu la nécessité de la défécation préalable de l'urine. Mais il n'avait remarqué que l'indol. Or il existe d'autres substances empêchantes.

En effet, depuis, Roger a signalé l'influence fâcheuse du glucose sur la réaction. Nous avons répété ses expériences et nous avons obtenu les mêmes résultats que lui.

Jean, dans sa thèse, dit qu'il a observé la réaction positive chez les femmes enceintes présentant de la glycosurie sans être diabétiques.

Mais on peut regretter que ses observations ne renseignent pas sur le dosage du sucre dans les urines. Or, c'est un point important. On sait, en effet, que si l'urine ne renferme qu'une faible quantité de glucose, la réaction persiste néanmoins. Nous sommes convain-

cus que ses malades n'avaient pas une forte glycosurie sans quoi la réaction glycuronique aurait été sûrement négative. La preuve en est donnée par l'expérience in vitro. Lorsqu'on ajoute du glucose à une urine dont la réaction était primitivement positive, la même réaction devient négative quand la quantité de glucose atteint un certain taux. Ce serait donc une erreur de croire que le diabétique ne fabrique pas d'acide glycuronique. C'est la seule présence du glucose, à un taux suffisant, dans son urine, qui influence la réaction.

A notre tour, nous avons constaté l'influence de l'urotropine sur la réaction. Chez les malades qui prennent ce médicament, la réaction de l'acide glycuronique est absente. Les sujets normaux voient leur réaction positive disparaître s'ils prennent de l'urotropine. L'influence du médicament in vitro est venue confirmer nos observations cliniques.

Pour les urines des malades qui prenaient de l'urotropine, la technique de Roger se montre supérieure à celle de Bernier. La première donne une réaction positive, la seconde une réaction négative. Il est évident, que, dans ce cas, le plomb est un meilleur déféquant que le mercure. Voici deux observations à l'appui de ce que nous venons de dire :

Observation N° 1

Lancereaux 2. — *Ictère catharral au 16e jour*

Le malade prend 1 gr. 50 d'urotropine par jour.

BERNIER :

Tube 1 : urine + H Cl + Résorcine 15' = décoloré
Tube 2 : urine + H Cl 15' + Résorcine 5' = décoloré

ROGER :

Tube 1 : urine + H Cl + Résorcine 15' = violet franc.
Tube 2 : urine + H Cl 15' + Résorcine 5' = violet moins foncé que 1
Tube 3 : urine + H Cl + Résorcine 30' = violet même teinte que 1
Tube 4 : urine + H Cl 30' + Résorcine 5' = violet même teinte que 2

Observation N° 2

Delpeuch 22. — *Typhoïde*

Le malade prend 1 gr. 50 d'urotropine par jour.

BERNIER :

Tube 1 : urine + H Cl + résorcine 15' = décoloré
Tube 2 : urine + H Cl 15' + résorcine 5' = décoloré.

ROGER :

Tube 1 : urine + H Cl + résorcine 15' = Rosefleur de pêcher
Tube 2 : urine + H Cl 15' + résorcine 5' = violet franc.

(Les durées que nous indiquons représentent les temps de chauffage).

Nous faisons remarquer, que, dans la seconde observation, la technique initiale de Roger ne donnait pas une teinte violette et que la présence de l'acide glycuronique n'a pu être décelée que grâce à la modification apportée par Brulé, Destrées et Van Dooren.

Mais si la technique de Roger s'est montrée, dans les deux observations précédentes, supérieure à celle de Bernier, elle reste parfois incapable de déceler l'acide glycuronique dans les urines contenant de l'urotropine. Il semble que sa sensibilité soit fonction de la quantité de l'urotropine dans l'urine. Dans les cas où il n'y a que de petites quantités, elle donne une réaction positive. Si la quantité est forte, la réaction est négative, comme avec le Bernier.

Ci-après, quatre observations qui démontrent le bien-fondé des faits que nous venons d'énoncer :

TABLEAU N° IV

SUJET	BERNIER		ROGER	
	Urine + HCl + résorcine. Chauffer 15 minutes	Urine + H Cl. Chauffer 15'. Ajouter résorcine. Chauffer 3'	Urine + H Cl + résorcine. Chauffer 15'	Urine + H Cl. Chauffer 15'. Ajouter résorcine. Chauffer 3'
Mme A. A.	Décoloré	Décoloré	Décoloré	Violet pâle
Mr G. B.	Décoloré	Décoloré	Rose	Rose
Mme G. B.	Décoloré	Décoloré	Décoloré	Décoloré
Mme F.	Décoloré	Décoloré	Violet franc	Violet pâle

Les urines examinées ont été recueillies le matin.

Les sujets avaient ingéré l'urotropine la veille à 20 heures. Les 3 premiers avaient pris 1 gramme, le dernier, 0 gr. 50 seulement.

Dans le 1er cas, la réaction faiblement positive est peut-être due à ce fait que le sujet a beaucoup uriné pendant la nuit, éliminant ainsi une quantité notable de l'urotropine ingérée.

Le résultat nettement positif dans le 4e cas est dû à la petite quantité d'urotropine absorbée.

Dans les 2 autres cas, où la réaction est négative, les sujets n'avaient pas uriné, pendant la nuit, et l'urine du matin contenait, par suite, une forte quantité d'urotropine.

Nous avons ici la preuve de l'influence probable de la quantité d'urotropine sur la technique de Roger.

L'action du glucose et de l'urotropine est nettement établie.

Quant aux autres substances, nous ne les connaissons pas. Nous savons seulement que les urines qui contiennent de l'indol et du scatol donnent souvent une réaction négative. Nous ne disons pas que c'est la présence de ces corps qui empêche la réaction. Ils sont seulement les témoins de la présence d'autres substances inconnues de nous.

En effet, après la défécation par l'une ou par l'autre des deux méthodes, l'indol et le scatol disparaissent de l'urine. Celle-ci, pourtant, donne une réaction négative par les procédés de Roger et de Bernier. Cela prouve nettement que ce qui empêche la réaction, ce sont des substances existant dans l'urine en même temps que l'indol et le scatol, mais qui, contrairement à ces deux derniers, restent dans l'urine malgré la défécation.

Les urines des cirrhotiques qui donnaient une réaction négative avec les méthodes de Roger et de Bernier contiennent de l'indol et du scatol. Toutefois, faisons remarquer dès à présent que toutes les urines qui donnaient une réaction négative avec les autres techniques, nous ont révélé la présence d'acide glycuronique, par la technique du chauffage écourté.

Résumons : Certains corps, dans des urines pathologiques, détruisent la naphto-résorcine quand le chauffage est prolongé pendant quinze minutes, empêchant ainsi l'apparition de la réaction de Tollens. Par contre, si le chauffage n'est que de 3 à 5 minutes (après une hydrolyse préalable de 15') il n'y a pas de destruction de

la naphto-résorcine et la réaction caractéristique apparaît.

MM. Brulé, Destrées et Van Dooren sont arrivés à des résultats semblables avec le procédé de chauffage écourté. Ils écrivent :

« En outre, avec cette modification de technique, on peut obtenir de belles teintes violettes avec des urines qui, examinées avec les procédés antérieurs, donnaient un éther incolore. Ceci permet donc d'affirmer la présence de l'acide glycuronique dans certaines urines où, jusqu'alors, il semblait manquer ».

Mais les mêmes auteurs en poussant plus longtemps le chauffage en contact avec la naphto-résorcine, ont observé que la teinte violette initiale disparaissait graduellement. Dans les urines des sujets normaux, la teinte résistait à un chauffage très prolongé. Par contre, chez les hépatiques, la teinte violette disparaissait, au plus, au bout de 40 minutes. Ils ont alors attribué cette décoloration à une fragilité de l'acide glycuronique.

A la suite des recherches que nous avons faites en collaboration avec MM. Brulé et Garban, nous sommes arrivés, comme il est mentionné plus haut, à montrer que cette décoloration est due à une destruction de la naphto-résorcine, et non pas à une fragilité de l'acide glycuronique.

A première vue, la question pourrait sembler résolue. Mais quand on poursuit l'expérimentation, on s'aperçoit qu'elle est d'une complexité extrême.

Tout d'abord, pour certaines urines (urines nor-

males) le chauffage prolongé donne des teintes plus fortes que le chauffage écourté.

Ensuite, pour les urines pathologiques (donnant une réaction négative par les procédés habituels) la technique de Brulé, Destrées et Van Dooren donne des colorations violettes.

On serait donc tenté de conclure que le chauffage prolongé est le chauffage idéal. Mais en présence des urines qui contiennent des substances gênantes pour la réaction, la question devient complexe : Si, d'une part, on chauffe longtemps, ces substances détruisent la naphto-résorcine. Si, d'autre part, on ne chauffe que 5 minutes en présence de la naphto-résorcine, on obtient, il est vrai, des teintes violettes, mais qui ne sont probablement pas des teintes optima.

Le résultat néanmoins est nettement positif, ce qui fait la supériorité de la méthode du chauffage écourté, dans le cas des urines pathologiques.

Dans le but de réduire au minimum les causes d'erreur dues à la défécation incomplète des urines, nous avons employé le charbon animal pour compléter la défécation par l'acétate mercurique. On ajoute à l'urine l'acétate mercurique, puis le charbon. On filtre et on traite le filtrat comme à l'ordinaire.

Ce procédé, dans quelques cas reproduits ci-après, nous a donné de meilleurs résultats que les autres techniques.

TABLEAU N° V

DIAGNOSTIC	TECHNIQUE DE BERNIER				TECHNIQUE DE ROGER				MÉTHODE AU CHARBON			
	15' + 5'	15'	30' + 5'	30'	15' + 5'	15'	36' + 5'	30'	15' + 5'	15'	30' + 5'	30'
Brouardel 1 bis. — Cirrhose hypertrophique avec ascite sans ictère. Pleurésie.	Violet	Décoloré	Rose	Décoloré	Violet	Rouge	Rose	Décoloré	Violet	Rouge	Décoloré	Décoloré
Delpeuch 5. — Cirrhose. Ascite	Rose	Rouge	Rose	Jaune	Violet rouge	Rouge brun	Rouge	Décoloré				
Delpeuch 6. — Cirrhose. Ascite	Violet pâle	Violet très pâle	Violet pâle	Rose violet	Violet pâle	Décoloré	Violet franc	Décoloré	Violet pâle	Violet foncé		
Lancereaux 20. — Cirrhose avec ascite	Rose violet	Jaune	Rose violet	Jaune	Violet pâle	Décoloré	Violet franc	Décoloré	Violet foncé	Décoloré	Violet foncé	Décoloré
Delpeuch 22. — Pneumonie du sommet avec ictère.....	Violet	Violet pâle	Violet rouge	Violet pâle	Violet pâle	Décoloré	Rouge violet	Décoloré				
Lancereaux 2 — Ictère catarrhal 8e jour.....	Violet franc	Décoloré	Violet franc	Jaune	Violet évêque	Décoloré	Violet foncé	Décoloré	Violet pâle	Violet foncé	Violet foncé	Violet pâle
Dieulafoy 4. — Cirrhose ...		Brun		Violet franc	Violet franc	Rouge violet	Violet franc	Jaune brun		Violet rose	Violet foncé	Violet foncé
Delpeuch 1. — Cirrhose avec ictère foncé.....	Violet franc	Décoloré	Violet pâle	Décoloré	Violet franc plus pâle que Bernier	Jaune rosé	Violet pâle	Décoloré	Violet rosé	Violet intense	Violet rose	Violet foncé

Nous avons, par la suite, employé les 3 méthodes (méthode de Roger, méthode de Bernier, méthode au charbon) avec les deux techniques : chauffage prolongé et chauffage écourté. Nous avons constaté qu'en les appliquant à la même urine, l'une d'elles donne un résultat supérieur à celui des autres. Appliquées à une urine différente, c'est alors un des deux autres procédés qui donne un meilleur résultat. Il est évident que, dans ces conditions, la question se complique encore.

Il semble que les urines pathologiques soient extrêmement différentes les unes des autres. Les substances qui gênent la réaction doivent être très nombreuses. Des urines différentes ne contiendraient pas toutes les mêmes substances, mais des combinaisons variables de ces substances. C'est alors qu'une méthode qui éliminerait certains de ces corps, donnerait une réaction positive dans l'urine qui les contient et serait impuissante dans une autre urine qui en contient d'autres.

Cela dit, il est un fait capital : c'est qu'ayant employé les différentes techniques, nous n'avons jamais rencontré une urine — d'un sujet hépatique ou non — qui ne nous ait pas donné un résultat positif avec l'une ou l'autre de ces techniques (Méthode de Roger. Méthode de Bernier. Méthode au charbon auxquelles on applique en même temps le procédé initial de chauffage prolongé et la variante de Brulé, Destrées et Van Dooren).

Nous opérons de la façon suivante : Nous préparons 12 tubes à essai, quatre pour chacun des procédés. Puis, pour chacune de ces méthodes, nous disposons ainsi l'expérience :

Tube 1 : Technique habituelle (urine + résorcine + Hcl. Chauffer 15′.

Tube 2 : Urine déféquée + Hcl. Chauffer 15′. Ajouter la résorcine et rechauffer 5′.

Tube 3 : Urine + Hcl + résorcine. Chauffer 30′.

Tube 4 : Urine + Hcl. Chauffer 30′. Ajouter la résorcine et rechauffer 5′.

Nous avons poussé le chauffage jusqu'à 30 minutes, jusqu'à 1 heure même. Nous avons constaté que, parfois, les tubes de 30 minutes donnaient des teintes meilleures que ceux de 15 minutes.

Donc, en présence d'une réaction négative il faut procéder par essais et en employant les différentes techniques. Le temps d'hydrolyse et celui de contact à l'ébullition avec la naphto-résorcine, ne pouvant pas être déterminés à l'avance, il faut les chercher par tâtonnement pour arriver au meilleur résultat.

En procédant de cette façon, nous avons pu obtenir des résultats positifs dans toutes les urines que nous avons eu l'occasion d'examiner, même dans les affections hépatiques les plus sérieuses, dont deux cas d'ictère grave. Ces deux malades sont morts quelques heures après l'examen de leurs urines qui ont donné une réaction nettement positive.

Ces résultats sont comparables à ce que Schmid a obtenu par la polarimétrie. Cet auteur, utilisant le pouvoir rotatoire des composés glycuroniques, a pu les déceler là où la méthode colorée lui faisait défaut.

*
* *

Signalons, pour terminer ce chapitre, un point de réelle importance : c'est qu'au cours de ce travail, en employant les anciennes techniques, la réaction nous a semblé plus fréquemment négative chez les sujets atteints de troubles intestinaux que chez ceux qui présentent les affections hépatiques les plus graves.

L'ÉPREUVE DE LA GLYCURONURIE PROVOQUÉE

L'épreuve de la glycuronurie provoquée était considérée jusqu'à ces derniers temps, comme l'épreuve la plus sûre à tenter chez un hépatique, pour formuler un pronostic définitif.

On avait constaté que chez un sujet normal, l'ingestion d'une dose de camphre faisait monter la glycuronurie de 30 mgr. par litre d'urine, à 80 mgr.

Les choses se passaient autrement chez les hépatiques. Après la constatation, dans leur urine, d'une réaction glycuronique négative, on avait recours à l'épreuve du camphre qui devait juger en dernière analyse de l'état de leur foie :

Si la fonction hépatique n'était que légèrement touchée, l'ingestion du camphre provoquait une réaction positive. Si, au contraire, le foie était profondément et irrémédiablement atteint, l'épreuve demeurait négative ; ce qui, pour certains auteurs, équivalait à un arrêt de mort.

De notre côté, en employant les techniques exposées au chapitre précédent, nous avons obtenu des épreuves positives chez tous les sujets, même chez ceux dont le

foie est très atteint. Ces réactions constamment positives sont obtenues grâce à la modification apportée par Brulé, Destrées et Van Dooren aux procédés de Bernier et de Roger. Nous avons constaté, en effet, qu'avec ces dernières techniques, la réaction reste souvent négative chez les hépatiques.

Les résultats que nous avons obtenus par l'épreuve de la glycuronurie provoquée, ne nous étonnent point ; car, avec toutes les techniques combinées, nous avons toujours caractérisé l'acide glycuronique, sans avoir recours à la glycuronurie provoquée.

Pour pratiquer cette épreuve, nous donnons un gramme de camphre en capsules gélatinisées, à 6 h. du matin. L'urine est recueillie à ce moment, pour servir de témoin, puis de 2 h. en 2 heures.

Le tableau ci-après reproduit nos observations concernant cette épreuve :

TABLEAU VI

Technique de Roger	Technique de Bernier	Technique de Brulé Destrées et Van Dooren
Observation N° 1. — *Delpeuch 5.* Cirrhose avec ascite.		
	Avant le camphre	
	Complètem. décoloré	Violet rouge
	2 h. après le camphre	
jaune	jaune	violet rouge
	4 h. après le camphre	
	jaune	violet rouge
Observation N° 2. — *Lancereaux 14.* Cirrhose avec ascite.		
	Avant le camphre	
rose	jaune	violet
	2 h. après le camphre	
rose	rose	violet
	4 h. après le camphre	
violet pâle	violet pâle	violet
Observation N° 3. — *Brouardel 4.* Cirrhose avec ascite.		
	Avant le camphre	
jaune	jaune	violet rose
	2 h. après le camphre	
jaune	jaune	violet rose
	9 h. après le camphre	
jaune	jaune	violet franc
Observation N° 4. — *Brouardel 18.* Fièvre typhoïde.		
	Avant le camphre	
jaune	violet rose	violet rose
	2 h. après le camphre	
violet rose	brun	violet pâle
	4 h. après le camphre	
violet rose	violet franc	violet évêque

Technique de Roger	Technique de Bernier	Technique de Brulé Destrées et Van Dooren
	6 h. après le camphre	
violet franc	violet franc	violet évêque
	8 h. après le camphre	
rose	violet pâle	violet évêque
Observation N° 5 — *Mr B.* Normal.		
	Avant le camphre	
jaune	jaune	violet
	3 h. après le camphre	
brun	brun	violet
	5 h. après le camphre	
	rouge	violet
Observation N° 6. — *Mr G.* Normal.		
	Avant le camphre	
rouge brun	jaune	violet
	2 h. après le camphre	
rouge violet	violet	violet
	4 h. après le camphre	
rouge violet	violet rose	violet
	6 h. après le camphre	
	violet rouge	
Observation N° 7. — *Delpeuch 3.* Cirrhose.		
	Avant le camphre	
rose	jaune	violet pâle
	3 h. après le camphre	
rose	jaune	violet rose
Observation N° 8. — *Lancereaux 20.* Cirrhose avec ascite.		
	Avant le camphre	
décoloré	jaune	violet rose
	3 h. après le camphre	
décoloré	jaune	violet rose

Nous avons, en outre, traité de la façon suivante les urines des observations 7 et 8.

Technique de Roger				Technique de Bernier			
15'	15' + 5'	30'	30' + 5'	15'	15' + 5'	30'	30' + 5
Observation N° 7							
Avant le camphre							
décoloré	violet pâle	décoloré	violet foncé	jaune	violet pâle	jaune	violet rose
5 heures après le camphre							
décoloré	rose	décoloré	violet foncé	rose	violet rose		violet franc
Observation N° 8							
Avant le camphre							
décoloré	violet pâle	décoloré	violet franc	jaune	rose violet	jaune	rose violet
5 heures après le camphre							
				décoloré	violet rose	complètement décoloré	violet extrêmement foncé

15' = Urine + H Cl + résorcine. Chauffer 15'
15' + 5' = Urine + H Cl. Chauffer 15' + résorcine. Rechauffer 5'
30' = Urine + H Cl + résorcine. Chauffer 30'
30' + 5' = Urine + H Cl. Chauffer 30' + résorcine. Rechauffer 5'.

Ces 2 dernières observations montrent une fois de plus, qu'on ne peut déterminer à l'avance, ni le temps d'hydrolyse, ni le temps de contact à l'ébullition avec la naphto-résorcine, nécessaires pour obtenir ou une coloration positive ou une coloration maxima.

CRITIQUE DES PROCÉDÉS DE DOSAGE DE L'ACIDE GLYCURONIQUE

Chiray et Caille indiquent deux moyens de dosage de l'acide glycuronique. Tous deux sont basés sur l'emploi d'une échelle colorimétrique.

Pour construire la première échelle, ils obtiennent d'abord de l'acide méthylglycuronique par l'action du permanganate de potasse sur le méthylglycoside α.

Ils préparent des solutions aux taux de 100-80-60-40-30-20-10 et 5 milligrammes par litre de cet acide, sur lesquelles ils exécutent la réaction de Tollens. Ils obtiennent ainsi huit tubes avec des colorations violettes décroissantes. Ils appellent cette échelle : « échelle colorimétrique vraie ».

Pour la commodité du dosage, ils ont imaginé une autre échelle, également colorimétrique, qu'ils appellent « Echelle colorimétrique imitée ». Ils emploient pour cela des mélanges de quantités différentes de violet de gentiane, de rouge neutre et d'eau.

Nous avons essayé, de notre côté, de construire une échelle colorimétrique pour doser l'acide glycuronique. Dans ce but, nous avons employé un échantillon de mentholglycuronate d'ammonium.

Les résultats obtenus avec cette dernière échelle, de même qu'avec « l'échelle colorimétrique imitée » de Chiray et Caille, ne sont nullement encourageants. Il semble que le dosage de l'acide glycuronique soit impossible. Nous allons en indiquer les raisons.

Les substances utilisées pour fabriquer ces échelles sont très instables. Elles sont détruites au bout de peu de temps. Pour les employer, il faudrait renouveler l'échelle chaque fois qu'on voudrait s'en servir.

C'est un grand défaut. Il serait toutefois sans importance si les résultats du dosage avaient quelque valeur.

Tandis que l'échelle vraie donne des teintes franchement et purement violettes, l'échelle imitée donne des teintes violet rouge.

Que donnent les urines? Elles donnent quelquefois des teintes violet pur. D'autres fois, elles donnent du violet rouge. Mais souvent les teintes ne sont pas comparables ni à une échelle, ni à l'autre.

Cela se comprend : Pour qu'une teinte obtenue par le traitement d'une urine fût comparable à l'une des teintes de l'échelle vraie, il faudrait que l'urine ne contînt que de l'acide glycuronique. En d'autres termes, il faudrait que l'urine fût presque une solution aqueuse d'acide glycuronique. Or, tel n'est pas le cas dans la grande majorité des urines. C'est pourquoi la coloration dans l'urine ne saurait être comparée à celle obtenue par la réaction sur une solution pure d'acide glycuronique.

L'échelle imitée est encore plus loin de la vérité.

Mais, alors même que la comparaison des teintes serait possible, il existerait un autre inconvénient :

Pour le dosage de l'acide glycuronique, on exécute la réaction sur l'urine. Or, nous avons vu dans le chapitre précédent qu'aucune méthode ne donnait de résultats uniformes dans toutes les urines. Un procédé est bon pour une urine, il est mauvais pour une autre ; d'où, impossibilité de comparaison. Si la méthode de Bernier, par exemple, donne une meilleure teinte dans une urine donnée, par contre, elle est inférieure à la méthode de Roger pour une autre urine. Comment, dans ces conditions, pourrait-on espérer obtenir un dosage certain de l'acide glycuronique ?

En résumé, nous considérons que le dosage de l'acide glycuronique est impraticable. Les substances étrangères qui faussent la réaction créent des teintes très variées. Elles rendent toute comparaison impossible.

Si on parvient à trouver un déféquant idéal, alors seulement on pourra effectuer ce dosage. Malheureusement, aujourd'hui, nous nous trouvons dans l'impossibilité de le faire, même approximativement.

CONCLUSIONS

1° La recherche de l'acide glycuronique dans l'urine a semblé, dans ces dernières années, importante pour l'étude de l'insuffisance hépatique.

Cette recherche était en général effectuée par la réaction colorée de Tollens, qui donne une coloration violette avec la naphto-résorcine. La défécation de l'urine est effectuée au préalable, soit par l'acétate acide de mercure (procédé de Bernier), soit par le sous-acétate de plomb (procédé de Roger).

2° Dans ces procédés habituels de recherche, il est exact que la réaction de Tollens est très souvent négative chez les malades atteints d'affections hépatiques ; mais, d'une part, l'acide glycuronique peut persister dans les urines dans les affections hépatiques les plus graves, et, d'autre part, chez des sujets ne présentant pas de troubles hépatiques notables, la réaction de Tollens est fréquemment négative.

3° Ces réactions négatives semblent le plus souvent dues, non pas à l'absence de l'acide glycuronique dans l'urine, mais à la présence dans celle-ci de substances,

encore indéterminées, qui détruisent la naphto-résorcine quand l'ébullition avec l'urine est prolongée.

4° En effet, si l'on raccourcit le contact avec la naphto-résorcine, comme l'ont proposé MM. Brulé, Destrées et Van Dooren, la réaction devient souvent positive, tandis qu'elle semblait négative ; si l'on réajoute une nouvelle dose de naphto-résorcine après ébullition prolongée, la réaction négative devient positive.

5° Le rôle du déféquant est important dans tous les cas ; mais avec la même urine, tantôt la réaction est positive en employant le procédé de Bernier, tantôt elle est positive en employant le procédé de Roger.

6° Le temps d'ébullition lui-même est important ; dans la même urine, tantôt la réaction de Tollens est positive après une courte ébullition, tantôt, après une ébullition prolongée.

7° Pour rechercher l'acide glycuronique, il faut donc employer plusieurs procédés simultanément, et varier le temps de contact avec la naphto-résorcine.

8° En prenant ces précautions, nous avons constamment trouvé la réaction de l'acide glycuronique positive au cours des affections hépatiques les plus graves.

9° Chez les malades atteints de troubles intestinaux, la réaction de Tollens qui est très fréquemment néga-

tive avec les procédés jusque-là employés, devient positive si l'on multiplie les procédés de recherche.

10° Outre ces substances empêchantes, encore indéterminées, qui troublent la réaction de Tollens, il est d'autres substances qui agissent de même, mais qui sont bien déterminées : Ainsi le glucose, quand il existe en forte quantité dans l'urine, comme l'a déjà montré M. Roger ; ainsi encore, ce qui n'a pas été signalé jusqu'ici, une petite quantité de formol qui passe dans l'urine quand un sujet ingère de l'urotropine.

11° Il ne semble donc pas, à l'heure actuelle, que la réaction de Tollens puisse être appliquée avec fruit, à la recherche de l'insuffisance hépatique.

Vu, le Doyen,
H. ROGER.

Vu, le Président,
SICARD.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris
APPELL.

BIBLIOGRAPHIE

C. WIEDEMANN. — Beiträge zur Pharmacologie des camphres (*Archiv. f. exper. Pathol. und Pharmakol.*, 6. p. 216, 1877).

SCHMIEDEBERG et MEYER. — Uber Stoffwechselprodukte nach camphersfutterung (*Zeitschr. f. Physiol. Chem.*, 3. p. 422, 1879).

P. MEYER. — *Berl. Klin. Wochens.*, 591, 617, 1899.

FISCHER et PILOTY. — *Berl. Chem. Ges.*, 24, 521, 1891.

P. MEYER. — *Deutsch. Méd. Wochensch.*, 1901, n° 16, 243 et n° 17, 262.

TOLLENS et RORIVE. — *Berl. der. Deutsch. Chem. Ges.*, 4, 11, 1908, p. 652.

BLUMENTHAL. — His Engelmann (*Arch. Physiol.*, 1901, supp. 275).

ROGER et CHIRAY. — Glycuronurie normale et pathologique. Variation dans les cirrhoses et le diabète (*Bull. Acad. Méd. Paris*, 15/IV/1915).

ROGER et CHIRAY. — Glycuronurie normale et pathologique. Variation dans l'ictère par rétention (*Bull. et mém. Soc. Méd. des Hôp.*, 30/IV/1915).

CHIRAY et TEXIER. — Glycuronurie dans l'ictère catarrhal et la pneumonie (*Bull. et mém. Soc. Méd. des Hôp.*, 18/VI/1915).

ROGER. — Glycuronurie et cancer (*Bull. et mém. Soc. Méd. des Hôp.*, 18/VI/1915).

ROGER. — Glycosurie et glycuronurie (*Bull. et mém. Soc. Méd. des Hôp.*, 30/VII/1915).

BARBIER. — Acide glycuronique et atrophiques (*Bull. et mém. Soc. Méd. des Hôp.*, 17/XII/1915).

JEAN. — Glycuronurie et grossesse (*Thèse de Paris*, 1915).

GAUTIER. — Glycuronurie et ses variations (*Presse Méd.*, 3/VIII/1916).

CLOGNE et FIESSINGER. — Chronologie de l'élimination de l'acide glycuronique (*C. R. Soc. Biol.*, 16/XII/1916).

ROGER. — Glycuronurie. Variations dans les affections hépatiques (*Presse Méd.*, 18/V/1916).

CAILLE. — Glycuronurie provoquée (*Thèse de Paris*, 1921. Arnette, éditeur).

BERNIER. — Présence normale de l'acide glycuronique et hydrates de carbone dans les urines. (*Thèse Pharmacie*, Paris, 1905).

ROGER. — Recherche de l'acide glycuronique dans l'urine (*C. R. Soc. Biol.*, 1915).

CHIRAY. — Glycuronurie (*Thèse de Paris*, 1914).

FAINSILBER. — Glycuronurie chez les tuberculeux. (*Thèse de Paris*, 1917).

CHIRAY et CAILLE. — Epreuve de la glycuronurie provoquée (*Bull. et mém. Soc. Méd. des Hôp.*, 18/III/21).

SCHMID. — Epreuve de la fonction hépatique par la glycuronurie provoquée. (*Annales de Médecine*, IV/1923).

Saint-Amand (Cher). — Imprimerie A. CLERC.